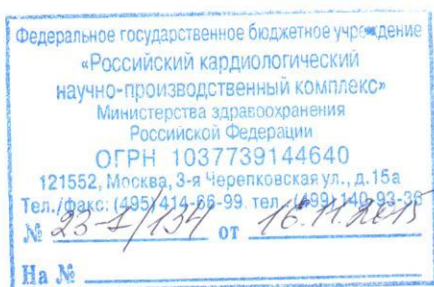


НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ

«УТВЕРЖДАЮ»



директор НИИ клинической кардиологии
им.А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК»

Минздрава России, чл.-корр. РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Чазова И.Е.



2015 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости
диссертационной работы Ложкиной Натальи Геннадьевны на тему
«Острый коронарный синдром: клинические, биохимические и
молекулярно-генетические аспекты отдаленного прогнозирования»,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.05 – кардиология.

Актуальность темы диссертационной работы.

Диссертация Натальи Геннадьевны Ложкиной посвящена актуальной
проблеме современной медицинской науки – прогнозированию отдаленных
исходов острого коронарного синдрома. Несмотря на значительные успехи в
открытии и внедрении новых методов ранней диагностики, реперфузионных
технологий и медикаментозной коррекции острого коронарного синдрома,
сохраняется относительно высокий уровень инвалидизации и смертности
таких пациентов в постгоспитальном периоде. Согласно результатам
проспективных наблюдений, больные с острым коронарным синдромом
(ОКС) без стойкого подъема сегмента ST представляют наиболее
гетерогенную по прогнозу заболевания группу: у одних он может быть

благоприятным, а у других показатели смертности в течение одного года могут достигать более 30 %.

В отечественных и зарубежных работах при моделировании отдаленных исходов ОКС предлагается учитывать следующие показатели: уровень маркеров некроза миокарда, многососудистый характер поражения коронарного русла, наличие стойкой элевации сегмента ST на ЭКГ при поступлении больного в стационар, пожилой возраст, снижение функции левого желудочка, инфаркт миокарда в анамнезе, ожирение, сахарный диабет, показатели активности воспалительного ответа, сниженная функция почек. Более достоверные данные прогноза могут быть получены с применением шкал измерения риска, полученных в рамках рандомизированных клинических исследований, либо с использованием баз данных медицинской документации по уже подтвержденным случаям инфаркта миокарда (ИМ). Наиболее распространены шкалы TIMI, GRACE, PURSUIT. Но, как показывает реальная клиническая практика, данные шкалы имеют ограничения: не учитывают такие нефатальные сердечно-сосудистые осложнения, как инсульт, госпитализация в связи с повторной ишемией, внеплановая коронарная и некоронарная реваскуляризация. Они разработаны на основе европейской популяции и не могут быть экстраполированы в полной мере на российскую популяцию. Эти шкалы позволяют оценить только 6-месячный прогноз, в то время как высокая опасность поздних осложнений сохраняется весь первый год после ОКС.

Таким образом, в настоящий момент отсутствует система прогнозирования отдаленных исходов у больных, перенесших острые коронарные события, предполагающая комплексный анализ клинических, функциональных, метаболических, воспалительных и генетических факторов риска, измеренных у российских пациентов. В связи с этим актуальность темы диссертационного исследования, его цель и задачи не вызывают сомнения.

Связь работы с планами научных работ Новосибирского государственного медицинского университета МЗ РФ.

Работа Ложкиной Натальи Геннадьевны выполнена в рамках темы НИР «Проблемы кардиосоматической патологии в клинике внутренних болезней» Новосибирского государственного медицинского университета МЗ РФ, регистрационный № 01201175649.

Новизна полученных результатов, выводов, рекомендаций.

Настоящая работа является обобщающим научным исследованием. Новизна полученных в диссертационной работе результатов не вызывает сомнений. Так, впервые проведено изучение различных вариантов генотипов по полиморфным вариантам rs499818 (хр.6), rs619203 гена ROS1, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена TAS2R50, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена ZNF627 и rs17465637 гена MIAF3 в рамках проспективного исследования случаев острого коронарного синдрома.

Впервые выявлены генетические маркеры – rs4804611 и rs2549513, ассоциированные с неблагоприятным отдаленным прогнозом у больных с острым коронарным синдромом.

Впервые выявлена ассоциация с многососудистым поражением коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом как в общей группе, так и при разделении по полу для генетических маркеров rs10757278 и rs1333049, для rs499818 – только в общей группе. Ассоциация rs2549513 со степенью поражения коронарных артерий показана только у мужчин.

Впервые обнаружены самые высокие значения фракции выброса левого желудочка в группе носителей генотипа CC rs4804611 (без разделения по полу) и у женщин-носительниц этого генотипа rs4804611. Для rs1333049 отмечена аналогичная корреляция у носителей генотипа GG. Для носителей двух других генотипов обеих однонуклеотидных последовательностей (ОНП) характерна корреляция с более низкими значениями выброса левого желудочка, что можно расценивать как фактор риска развития хронической сердечной недостаточности у больных с острым коронарным синдромом.

В диссертационной работе впервые доказана роль генетических маркеров rs4804611, rs2549513, rs1333049, rs499818 и rs10757278 как независимых прогностических факторов повышенного суммарного сердечно-сосудистого риска через год после острого коронарного синдрома, оценка которых может быть использована для индивидуальной вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий.

Впервые разработаны и рекомендованы к клиническому применению две многофакторные модели для оценки суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений в течение года после острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST и без стойкого подъема сегмента ST при поступлении, включающие выделение групп благоприятного и неблагоприятного прогноза по развитию летального сердечно-сосудистого события, нефатального инфаркта миокарда, инсульта, нестабильной стенокардии и внеплановой коронарной реваскуляризации. По данным автора эффективность предлагаемого подхода превосходит таковую при использовании моделей риска GRACE.

Расширены представления о современной структуре острого коронарного синдрома и показано, что активное применение инвазивных реперфузионных стратегий лечения способствовало снижению госпитальной летальности при остром коронарном синдроме со стойким подъемом ST в два раза.

В диссертационном исследовании установлено, что отдаленные исходы при остром коронарном синдроме зависят от многих факторов: анамнестических, клинических, биохимических и функциональных, большинство из которых определяется при поступлении больного в стационар.

Установлено, что уровень высокочувствительного С-реактивного протеина, интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1-бета), фактора некроза опухоли-альфа, определяемый в первые часы ОКС, является высокочувствительным признаком воспалительной реакции при остром коронарном синдроме.

Показано, что высокочувствительный С-реактивный протеин имеет самый высокий коэффициент влияния на отдаленные исходы как острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST, так и без стойкого

подъема сегмента ST по сравнению с другими факторами: анамнестическими, клиническими, биохимическими, функциональными, воспалительными и молекулярно-генетическими.

Доказано, что белок, связывающий жирные кислоты, является высокочувствительным маркером некроза миокарда, не уступающим тропонинам I, T и MB КК, что позволяет использовать его для диагностики при решении вопроса о выборе метода лечения на догоспитальном и госпитальном этапах. На отдаленные исходы маркеры некроза миокарда не оказывают значимого влияния.

Полученные результаты являются новыми, обоснованными и имеют большое научное и практическое значение.

Обоснованность и достоверность научных положений, результатов, выводов и рекомендаций.

Работа выполнена в крупных научных центрах - Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний и лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины».

Научные положения и выводы диссертации Ложкиной Н.Г. основаны на достаточном для решения поставленных задач объеме материала.

Для сбора и обработки исходной информации, помимо традиционных методик (сбор анамнеза, оценка жалоб, физикальных данных, рутинных биохимических анализов, оценка ЭКГ, рентгенограмм), использованы современные методы: селективная коронароангиография, определение уровня цитокинов, липидного спектра и маркеров некроза миокарда, а также молекулярно-генетических показателей – восьми ОНП, отобранных по

результатам международных ген-ассоциированных исследований (GWAS), подтвердивших ассоциацию этих ОНП с инфарктом миокарда.

Для обработки количественных показателей использованы адекватные методы статистического анализа (пакет программ SPSS 17.0.5). Работа иллюстрирована рисунками, таблицами, диаграммами высокого качества.

Результаты исследования тщательно проанализированы и обсуждены с привлечением современной зарубежной и отечественной литературы. Все положения и выводы основаны на фактах, полученных лично автором. Основные результаты диссертации опубликованы в 1 монографии и 31 печатной работе. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы проведенными исследованиями и могут служить руководством в работе широкого круга специалистов: терапевтов, кардиологов, кардиохирургов и преподавателей медицинских вузов.

Таким образом, достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе Ложкиной Н.Г., сомнений не вызывают.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики.

Настоящая работа является обобщающим научным исследованием.

В ней изучено влияние многих факторов - анамнестических, клинических, биохимических, функциональных, связанных с воспалительными реакциями и молекулярно-генетических на течение заболевания и отдаленный прогноз у больных ОКС. Выявлены новые воспалительные и молекулярно – генетические маркеры неблагоприятного долгосрочного прогноза острого коронарного синдрома и разработана технология многофакторного прогнозирования отдаленных исходов постгоспитального периода, что позволило дифференцированно подойти к реабилитации и вторичной профилактике у пациентов после коронарного синдрома.

На основании результатов исследования автором разработаны и клинически апробированы две модели многофакторного прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистой смертности,

нефатальных инфарктов миокарда, инсультов, нестабильной стенокардии и внеплановой коронарной реваскуляризации) в течение года после острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST и без стойкого подъема сегмента ST при поступлении. Это позволяет повысить точность оценки риска возникновения указанных осложнений в отдаленном периоде после развития острого коронарного синдрома и оптимизировать реабилитацию и вторичную профилактику у данной категории больных.

Доказанная в диссертационной работе впервые роль генетических маркеров rs4804611, rs2549513, rs1333049, rs499818 и rs10757278 как независимых прогностических факторов повышенного суммарного сердечно-сосудистого риска через год после острого коронарного синдрома может быть использована для индивидуализации вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий.

Совокупность полученных результатов исследования может явиться теоретической основой для дальнейших экспериментальных и клинических исследований, необходимых для разработки новых подходов в области прогнозирования.

Результаты диссертационной работы представляют интерес для представителей патофизиологии, генетики, кардиологии, терапии и могут быть использованы в преподавании соответствующих дисциплин в медицинских высших учебных заведениях.

Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы проведенными исследованиями и могут служить руководством в работе широкого круга специалистов: терапевтов, кардиологов, кардиохирургов и преподавателей медицинских вузов.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению.

Диссертационная работа Ложкиной Натальи Геннадьевны является законченным научным исследованием. Диссертация объемом 248 страниц машинописного текста написана в традиционном стиле и состоит из введения, 5 глав, в которых отражены обзор литературы, характеристика больных и методов исследования и описаны полученные результаты, а также

обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и трех приложений. Список литературы содержит 92 отечественных и 266 зарубежных источников.

Работа хорошо иллюстрирована, содержит 49 таблиц и 11 рисунков, отличается ясностью и логичностью изложения, хорошим литературным языком. Обширный иллюстративный материал и корректная статистическая обработка служат доказательством достоверности полученных результатов и точности выводов.

Методики исследования современны и разнообразны.

Результаты работы корректно оформлены, верифицированы при помощи современных методов статистического анализа, что вместе с достаточным объемом клинического материала позволяет считать полученные результаты и их трактовку убедительными. Сформулированные на основе полученных результатов выводы логичны, обоснованы и подтверждены достаточным объемом выполненных исследований.

Научные положения и результаты диссертации имеют высокую степень достоверности и аргументации. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, подтверждается соответствующим объемом исследований.

Выводы и практические рекомендации изложены четко, логично. Они полностью соответствуют поставленным задачам исследования.

Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан, проанализирован автором лично. Самостоятельно проведены сравнительный анализ, интерпретация и статистическая обработка полученных данных, на основании которых были сделаны выводы и сформулированы практические рекомендации.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Характеристика публикаций автора по теме диссертации.

Основные результаты диссертации Н.Г.Ложкиной опубликованы в 1 монографии и 31 печатной работе, из них 18 работ опубликованы в журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации, в том числе

получены 1 патент на полезную модель и 1 патент на изобретение. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференциях различного уровня (международных, межрегиональных и городских).

Соответствие автореферата диссертации основным положениям диссертации.

Основные этапы работы, выводы и результаты представлены в автореферате. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, четко отражает суть проведенной автором исследовательской работы.

Внедрение. Описанные выше результаты работы, практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в учебный процесс и научную работу кафедры факультетской терапии Новосибирского государственного медицинского университета и практическую деятельность Регионального сосудистого центра на базе Городской клинической больницы № 1 г. Новосибирска. Работа поддержана грантом РФФИ (проект № 11-04-01875а). Получены 1 патент на полезную модель и 1 патент на изобретение.

Заключение. Диссертационная работа Ложкиной Натальи Геннадьевны на тему «Острый коронарный синдром: клинические, биохимические и молекулярно-генетические аспекты прогнозирования», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченным научно-квалификационным трудом, посвященным решению значимой научно – практической проблемы современной медицины – созданию системы прогнозирования отдаленных исходов острого коронарного синдрома с использованием многофакторной математической модели, включающей клинические, биохимические и молекулярно-генетические факторы.

Диссертация по своей актуальности, объему выполненных исследований, новизне полученных данных, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением

Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Ложкина Наталья Геннадьевна, заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология», медицинские науки.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании научной конференции сотрудников отдела неотложной кардиологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ от 16.11.2015г., протокол № 5.

Ведущий научный сотрудник
отдела неотложной кардиологии
д.м.н.

И.Н.Меркулова

Подпись Меркуловой И.Н. заверяю
Ученый секретарь НИИ клинической
кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ
д.м.н.



А.А.Скворцов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения Российской Федерации»
Адрес: 121552, г.Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а
Телефон: +7(499)140-93-36, +7(499)149-17-08
E-mail: info@cardioweb.ru